

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)



30 DEC 2004

REC'D 01 AUG 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:**

102 32 020.9

**Anmeldetag:**

10. Juli 2002

**Anmelder/Inhaber:**

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg,  
Erlangen/DE

**Bezeichnung:**

Neurorezeptoraktive N-[(4-Phenyl-1-piperazinyl)alkyl]-  
substituierte Heteroarencarboxamide

**Priorität:**

4.7.2002 DE 102 30 062.3

**IPC:**

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 3. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

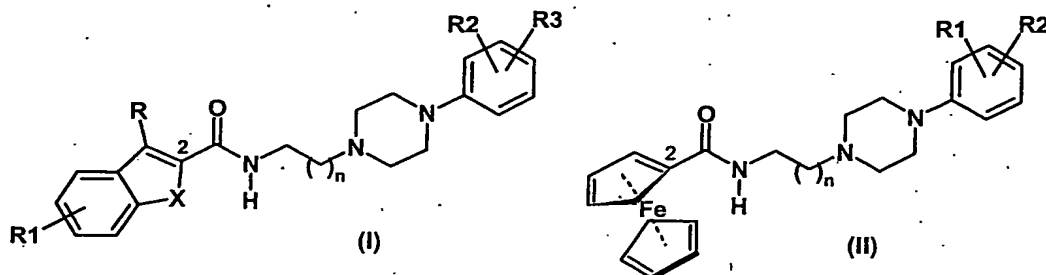
*Just*  
Faust

**BEST AVAILABLE COPY**

## Neurorezeptoraktive N-[(4-Phenyl-1-piperazinyl)alkyl]-substituierte Heteroarencarboxamide

- Dopamin gilt als wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Seine Wirkung vermittelt Dopamin durch Bindung an fünf verschiedenen Dopaminrezeptoren. Diese lassen sich aufgrund ihrer Morphologie und ihrer Art der Signalübertragung in die Klassen D1-like (D1 und D5) sowie D2-like (D2-, D3- und D4-Rezeptoren) einteilen (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, 1997). Vor allem die Subtypen der D2-Familie spielen bei der Regulation zentralnervöser Vorgänge eine wichtige Rolle. Während die D2-Rezeptoren überwiegend in den Basalganglien exprimiert werden und dort neuromotorische Schaltkreise kontrollieren, finden sich D3-Rezeptoren v.a. im limbischen System, in dem emotionale und kognitive Vorgänge gesteuert werden. Störungen in der Signaltransduktion dieser Rezeptoren führen zu zahlreichen neuropathologischen Situationen. Insbesondere der D3-Rezeptor gilt als vielversprechendes Target für die Entwicklung von Wirkstoffen zur Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie oder der unipolaren Depressionen, von Bewusstseinsstörungen sowie zur Behandlung neurodegenerativer Krankheiten wie dem Parkinsonismus, aber auch zur Behandlung von Drogenabhängigkeit (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* **2002**, 23, 151-153).
- Verbindungen mit Arylpiperazin-Struktur sind bereits als dopaminrezeptoraktive Liganden beschrieben worden (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3175-3186). Weiterhin sind Benzamide und Naphtamide mit Arylpiperazin-Partialstruktur als Liganden von Dopaminrezeptoren bekannt (Perrone, R. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). Kürzlich wurde ein Phenylpiperazinylaphtamid als selektiver D3-Partialagonist beschrieben, der im Tiermodell hoffnungsvolle Aktivitäten zeigt, die für die Behandlung der Cocainsucht eingesetzt werden könnten (Pilla, M. et al. *Nature* **1999**, 400, 371-375).
- Für wenige Beispiele wurden bisher Arylpiperazinylamide mit sauerstoff-, schwefel- oder stickstoffhaltigen Heteroarensäurekomponenten beschrieben (ES 2027898; US 3646047; US 3734915). Demgegenüber sind cyanosubstituierte sowie tellurhaltige Derivate und Verbindungen mit Ferrocenylpartialstruktur in der Literatur nicht bekannt.
- Wir haben im Rahmen unserer Struktur-Wirkungsuntersuchungen von Dopaminrezeptorliganden neue Verbindungen vom Typ I-III entdeckt. Diese zeigten bei *in vitro* Untersuchungen hochaffine und hochselektive Bindungseigenschaften am D3-Rezeptor, wie sie bislang noch nicht bekannt sind. Die Verbindungen könnten somit wertvolle Therapeutika zur Behandlung von ZNS-Erkrankungen, wie beispielsweise Schizophrenie, verschiedene Arten der Depression, neurodegenerative Störungen, sexuelle Dysfunktionen sowie der Cocain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht darstellen.

Gegenstand dieser Erfindung sind Derivate von 2-Heteroarencarbonsäureamiden mit Arylpiperazinylpartialstruktur in Form ihrer Basen und Salze, wie sie durch die Formeln (I) und (II) wiedergegeben sind:



darin gilt in Formel (I) für:

- 5 - n = 1-4 und
- X = Te, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R1 durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R2 und R3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind
- 10 - X = S oder O, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R1 durch die Reste Hydroxy, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind sowie R2 und R3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind
- 15 - X = S oder O, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R1 durch die Reste Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Trifluormethyl substituiert sind sowie R2 und R3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Hydroxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind
- 20 - X = NH, wenn R = Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und R1 durch die Reste Hydroxy, Alkyl, Alkyloxy, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano substituiert sind, wobei Alkyl und Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffe enthalten muss und R2 und R3 einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxycarbonyl oder Cyano ersetzt sind und Alkyloxy mindestens zwei Kohlenstoffatome umfasst.
- 25

In Formel (II) stehen für:

- $n = 1-4$  sowie  $R_1$  und  $R_2$  einzeln oder auch zusammen für die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Cyano.

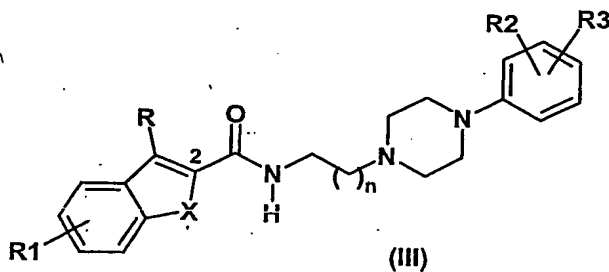
5 Als konkrete Verbindungen dieser Erfindung sind folgende Substanzbeispiele zu nennen:

- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid (Beispiel 8 = B8)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid (B9)
- 10 - N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]furanlycarbamid (B7)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid (B10)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid (B11)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid (B14)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid (B13)
- 15 - N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid (B15)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid (B16)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid (B17)

Desweiteren umfasst die Erfindung den Einsatz von Verbindungen mit der Strukturformel (III)

20 als D3-selektive Liganden für die Anwendung zur Behandlung wie zum Beispiel der Cocain-, Alkohol-, Opiat- und Nikotinsucht, der Schizophrenie, verschiedener Arten der Depression, neurodegenerativer Störungen sowie sexueller Dysfunktionen.

Darin stehen in Formel (III) für:



- $n = 1-4$  sowie  $X = S, O$  oder  $NH$ , wenn  $R =$  Wasserstoff, Alkyl oder Halogen und  $R_1$  durch die Reste Wasserstoff, Alkyl, Halogen, Trifluormethyl substituiert sind sowie  $R_2$  und  $R_3$  einzeln oder auch zusammen durch die Reste Wasserstoff, Hydroxy, Alkyloxy, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Halogen, Trifluormethyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl oder Cyano ersetzt sind.

Als konkrete Verbindungen für diese Anwendung sind folgende Substanzbeispiele aufgelistet:

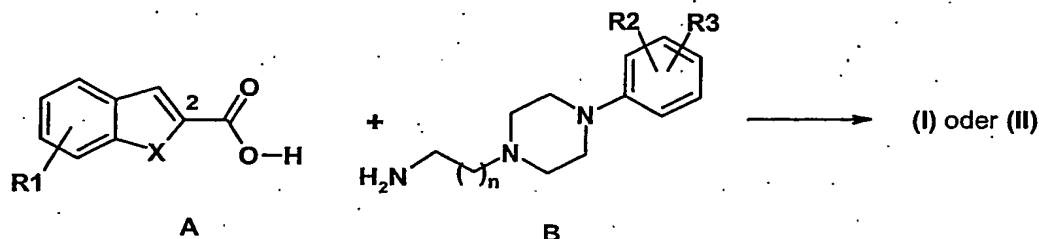
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid (**B1**)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]thiophenylcarbamid (**B2**)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcabamid (**B3**)
- 5 - N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcabamid (**B4**)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcabamid (**B5**)
- N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcabamid (**B6**)
- N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indölylcabamid (**B12**)

10

Die Verbindungen der Formel (I-III) wurden nach den Methoden entsprechend der Literatur (Glennon, R.A et al. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1968-1971) hergestellt.

15

Dazu wurden die Säurederivate vom Typ **A**, die entweder käuflich zugänglich waren oder nach Literaturvorschriften synthetisiert wurden, in Form ihrer Carbonsäurechloride aktiviert und mit der freien Base vom Typ **B** zu den Derivaten der Formel I oder II umgesetzt:

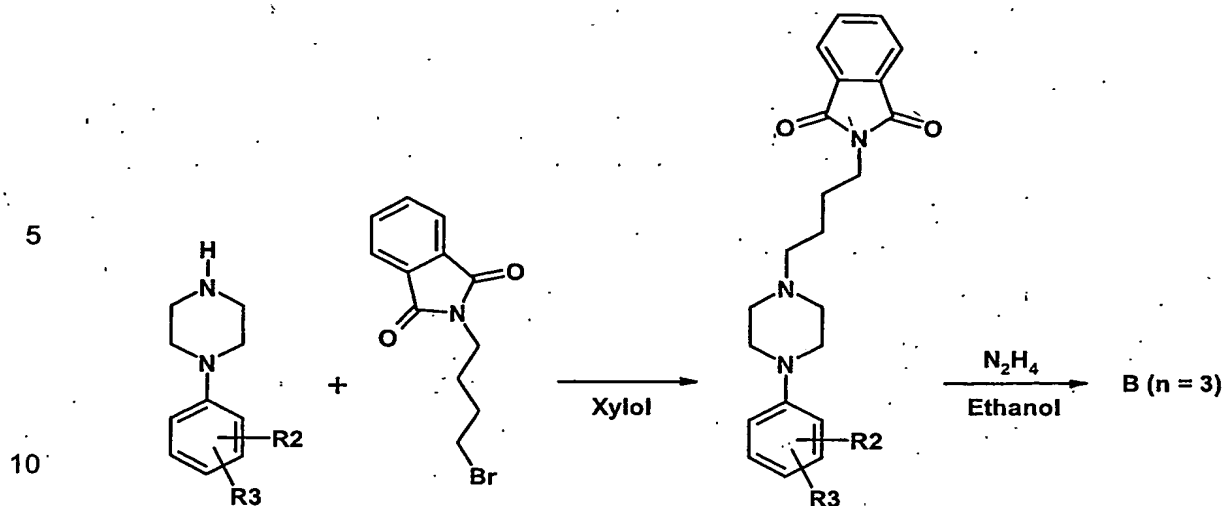


20

Alternativ zur oben erwähnten Methode der Aktivierung der Säurederivate können auch noch andere Reaktionen eingesetzt werden, wie zum Beispiel die Aktivierung von Säuren durch Hydroxyazabenzotriazolen (Kienhöfer, A. *Synlett* **2001**, 1811-1812). Beispielsweise wurden die Verbindungen der Formel (III) durch Aktivierung der Ferrocen-2-carbonsäure mit HATU und anschließender Reaktion mit den Basen des Typs **B** hergestellt.

25

Für die Herstellung der Arylpiperazinylamine vom Typ **B** wurden käuflich zugängliche 2-Methoxy- bzw. 2,3-Dichlorphenylpiperazine mit Brombutylphthalimid in Xylol alkyliert. Anschließende Hydrazinolyse der phthalimidsubstituierten Strukturen lieferte die primären Amine vom Typ **B**:



# BEISPIELE:

## Synthese der Amine vom Typ B:

### 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin

20

25

2,3 g (10 mmol) freie Base des 2,3-Dichlorphenylpiperazins werden in 10 ml Xylol gelöst und auf 70°C erhitzt. Dann werden 1,4 g (5 mmol) 4-Brombutylphthalimid in 20 ml Xylol gelöst und langsam der Lösung des Piperazins zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 24 Stunden bei 125 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Mischung auf 0°C wird abfiltriert und das Filtrat evaporiert. Das entstandene N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid wird durch Flashchromatographie an SiO<sub>2</sub> mit Ethylacetat gereinigt. Ausbeute: 4,0 g (=92%)

30

Zu einer Suspension von N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylphthalimid in 40 ml Ethanol wird eine Lösung von 80% Hydrazinhydrat 0,45 ml (2,5 eq) in 5 ml Ethanol zugetropft. Die Mischung wird für 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf RT abgekühlt, der dabei ausfallende Feststoff abfiltriert, und die ethanolische Lösung im Vakuum abgedampft.

35

Reinigung durch Flashchromatographie mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Me<sub>2</sub>EtN:90-8-2 liefert die Base 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin mit einer Ausbeute von 900 mg (= 60%).

MS: m/z 301 (M<sup>+</sup>); IR: (NaCl): 3397, 2939, 2817, 1641, 1572, 1500, 1482, 1252, 1376,

1240, 1152, 1118, 1023, 917, 791, 749, 698, 661. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.46 (t, J=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, H<sub>5</sub>, Phenyl); 7.11-7.17 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, Phenyl).

## 5 Beispiel 1:

*N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[*b*]thiophenylcarbamid

0,4 mmol Benzothiophen-2-carbonsäure (0,071g) werden in 4 ml trockenem Toluol und 4 ml trockenem Chlorform gelöst. Es werden 0,02 ml trockenes DMF und 0,11 ml (1,51 mmol) SOCl<sub>2</sub> zu gegeben. Es wird für 30 Minuten bei Ölbadtemperatur auf 90 ° C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abrotiert und im Feinvakuum getrocknet. Das Säurechlorid wird in 4 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 0°C zu einer Lösung aus 0,4 mmol 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin (0,105g) und 0,17 ml Et<sub>3</sub>N in 5 ml Chloroform hinzugefügt. Nach 15 Std. Reaktionszeit wird mit wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, das organische Lösungsmittel mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum abgedampft.

Reinigung durch Flash-Chromatographie an Kieselgel mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>- MeOH:9-1 ergibt 114 mg (68% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte) von *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[*b*]thiophenylcarbamid.

Smp.: 147°C; MS: m/z 423 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3316, 2938, 2817, 1735, 1629, 1544, 1500, 1241, 1026, 731. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J=6,7 Hz); 2.65 (m, 4H, pip); 3,08 (m, 4H, pip); 3.48-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO), 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.72 (t, 1H, NH, J= 4.3 Hz); 6.84-7.01 (m, 4H, Phenyl); 7.36-7.44 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7.76 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.79-7.85 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 162.4, 152.3, 141.2, 140.7, 139.1, 138.7, 126.2, 125.0, 124.9, 122.9, 122.7, 120.9, 118.2, 111.2, 57.9, 55.3, 53.4, 50.5, 40.0, 27.4, 24.3.

C H N (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S;

Ber.: C 68,05; H 6,90; N 9,92; S 8,15; Gef.: C 68,11; H 6,95; N 9,93; S 8,09.

## Beispiel 2:

*N*-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[*b*]thiophenylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 126 mg (68% über 2 Reaktionsschritte)

Smp.: 153°. MS: m/z 462 (M<sup>+</sup>). IR: (NaCl): 3298; 2967; 2934; 2809; 1640; 1599; 1576; 1530; 1442; 1420; 1301; 1167; 1131; 962; 882; 808; 781; 712. <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.79 (br.t, J=5.3 Hz, 1H, NH); 6.84-6.86 (dd, J=1.6 Hz, J=7.5 Hz, 1H, Phenyl); 7.08-7.16 (m, 2H, Phenyl); 7.37-7.44 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7.77-7.78 (s, 1 H, H<sub>3</sub>); 7.80-7.90 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6; 109.7; 107.9; 57.9; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3.

C H N (%): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS

Ber.: C 60,25; H 6,11; N 8,78; Gefunden: C 59,94; H 6,04; N 8,81.

### Beispiel 3:

*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarnamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 75,2 mg (46% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)

Smp.: 121°C. MS: m/z 431 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3311.2; 3060; 2937; 2815; 2216; 1654; 1592; 1500; 1321; 1240; 1178; 1145; 748. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J=6.9 Hz); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85-6.87 (m, 1H, Phenyl); 6.90-6.93 (m, 2H Phenyl); 6.99-7.02 (m, 2H, Phenyl und NH); 7.26-7.31 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.37-7.42 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.46-7.48 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>); 7.77-7.79 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 Mhz) δ (ppm): 158.9; 154.7; 152.3; 148.9; 141.3; 127.7; 126.7; 123.6; 122.9; 122.7; 120.9; 118.2; 111.7; 111.2; 110.2; 58.0; 55.3; 53.5; 50.5; 39.2; 27.5; 24.3.

C H N (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.3 H<sub>2</sub>O;

Ber.: C 69.81; H 7.23; N 10.18; Gef.: C 69,84; H 7,33; N 10,21.

### Beispiel 4:

*N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]furanylcarnamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 105 mg (58% Ausbeute über 2 Reaktionsschritte)



Smp.: 150°C. MS: m/z 446 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3310; 2939; 2819; 1652; 1595; 1577; 1520; 1448; 1421; 1299; 1257; 1241; 1176; 1141; 1044; 960; 908; 780; 748; 713, 669, 645. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.52 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.92-6.95 (dd, J=2.3 Hz, 7.3 Hz, 1H, Phenyl); 7.00 (brt, J= 4.3 Hz, 1H, NHCO); 7.10-7.17 (m, 2H, Phenyl); 7.26-7.31 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7.38-7.43 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.46-7.48 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.66-7.68 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 158.9; 154.7; 151.2; 148.2; 134.0; 127.7; 127.5; 127.4; 126.8; 124.6; 123.7; 122.7; 118.6; 111.6; 110.2; 57.9; 53.3; 51.1; 39.2; 27.5; 24.2.

C H N (%): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Ber.: C 61,89; H 5,65; N 9,41; Gefunden: C 61,74; H 5,86; N 9,05.

#### Beispiel 5:

*N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarnamid

Synthese analog zu Beispiel 1. Dabei erfolgte die Herstellung von 5-Brom-2-benzo[b]furanylcarnbonsäure nach Literatur (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 438-455).

Ausbeute: 107,8 mg (56% Ausbeute über 2 Reaktionschritte)

Smp.: 124°C. MS m/z 485 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3450,0; 3289.9; 3068.2; 2927.4; 2765; 1650; 1567; 1535; 1500; 1438; 1238; 1178; 1022; 802; 748. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85-6.87 (m, 1H, Phenyl); 6.91-6.93 (m, 2H, Phenyl); 6.97-7.00 (m, 1H, Phenyl); 7.00 (brt, J=4.8 Hz, 1H, NH); 7.32-7.35 (d, J= 8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.38-7.39 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.48 (dd, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.79-7.80 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 158.4; 153.3; 152.3; 150.1; 141.2; 129.7; 129.6; 125.2; 122.9; 120.9; 120.9; 118.2; 116.7; 113.1; 111.2; 109.4; 64.8; 57.9; 55.3; 53.5; 50.4; 39.3; 27.5; 24.3.

C H N (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Ber.: C 59,26; H 5,80; N 8,64; Gef.: C 59,05; H 5,81; N 8,68.

#### Beispiel 6:

*N*-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-benzo[b]furanylcarnamid

Synthese analog zu Beispiel 5.

Ausbeute: 102 mg (47% Ausbeute über 2 Reaktionschritte)

Smp.: 145 °C. MS m/z 524 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527; 1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49-2.52 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.68 (m, 4H, pip.); 3.09 (m, 4H, pip.); 3.49-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.92-6.94 (dd, J=2.1 Hz, J=7.5 Hz, 1H, Phenyl); 6.98-7.01 (brt, J=3.0 Hz, 1H, NH); 7.33-7.36 (d, J=5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.39 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.48-7.51 (dd, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.80-7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6; 109.7; 107.9; 57.9; 55.4; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3; 21.0.

C, H N (%): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrCl<sub>2</sub> N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

Ber.: C 52,57; H 4,67; N 8,03; Gef.: C 52,63; H 4,67; N 8,03.

#### Beispiel 7:

*N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-benzo[b]furanylcarnamid

0,37 mmol (141 mg) HATU und 0,37 mmol (69 mg) der 5-Cyano-2-benzo[b]furanylcarnbonsäure (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 438-455) werden bei 0°C in 1 ml DMF gelöst und 0,74 mmol (0,13 ml) DIEA zugegeben. Anschließend wird 0,33 mmol (87 mg) 4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in DMF gelöst und bei 0°C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 1 Stunde wird der Reaktionsansatz in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; Petrolether-Ethylacetat: von 1-1 nach Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 41 mg (28%)

Smp.: 96 °C. MS m/z 432 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527; 1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-7.02 (m, 4H, Phenyl); 7.12-7.15 (brt, J=5.1 Hz, 1H, NH); 7.50-7.51 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7.55-7.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.65-7.68 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 8.03-8.04 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6;

109.7; 107.9; 57.9; 55.4; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3; 21.0.

**Beispiel 8:**

*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid*

5        Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 73 mg (58%)

10        Smp.: 85°C. MS m/z 521 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3320; 3047; 2933; 2815; 1616; 1566;  
1541; 1375; 1498; 1240; 1023; 748. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.62-1.66 (m,  
4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.42-2.45 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.63 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip);  
3.38-3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.70-6.76 (brt, J= 4.3 Hz, 1H, NH);  
6.77-6.83 (m, 3H, Phenyl); 6.94-6.96 (m, 1H, Phenyl); 7.09-7.14 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.28-7.32  
(m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.74-7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.84-7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.13 (s,  
1H, H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 166.1; 152.3; 147.9; 141.2; 140.2; 134.8;  
15        132.3; 129.3; 125.8; 125.5; 122.9; 121.0; 118.2; 111.2; 57.9; 55.3; 53.3; 50.5; 40.4;  
27.4; 24.4.

**Beispiel 9:**

*N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-benzo[b]tellurophenylcarbamid*

20

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 92 mg (45%)

25        Smp.: 92°C. MS m/z 560 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3288; 2938; 2819; 1651; 1578; 1557; 1448;  
1242; 1044; 734. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>);  
2.48-2.52 (t, J=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.46-3.51 (m,  
2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.70-6.72 (brt, J= 4.8 Hz, 1H, NH); 6.83-6.86 (dd, J=1.8 Hz, J=7.8 Hz,  
1H, Phenyl); 7.07-7.22 (m, 3H, Phenyl, H<sub>6</sub>); 7.36-7.41 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.81-7.83 (d, J=7.6  
Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.91-7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.17 (m, 1H, H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90  
30        MHz) δ (ppm): 166.1; 151.1; 147.9; 140.2; 135.0; 134.9; 134.0; 132.3; 129.2; 127.5;  
127.4; 125.8; 125.5; 124.6; 118.6; 58.0; 53.3; 51.2; 40.4; 27.5; 24.4.

**Beispiel 10:**

35

*N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-indolylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 48 mg (25% Ausbeute über 2. Reaktionschritte)

Smp.: 148 °C. MS m/z 444 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3258; 3059; 2938; 2821; 1636; 1577; 1555; 1507; 1448; 1420; 1308; 1241; 1139; 1044; 961; 908; 779; 747; 733, 669, 647.  
5 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.47-2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.67 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.53-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.59-6.66 (brt, J=4.3 Hz, 1H, NHCO); 6.85 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 6.90-6.93 (m, 1H, Phenyl); 7.07-7.17 (m, 3H, Phenyl, H<sub>5</sub>); 7.28-7.30 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.43-7.46 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 7.62-7.65 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 9.56 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.7; 160.4; 151.1; 136.2; 134.0; 130.9; 127.5; 127.4; 121.8; 120.8; 118.5; 111.9; 101.8; 68.2; 57.9; 53.3; 51.1; 39.5; 27.5; 24.3.

**Beispiel 11:**

15 *N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-cyan-2-indolylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 109 mg (42%)

20 Smp.: 170 °C. MS m/z 431 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.74-1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.54-2.65 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.79 (m, 4H, pip); 3.17 (m, 4H, pip); 3.55-3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 6.88-6.90 (m, 3H, Phenyl); 6.99-7.05 (m, 2H, Phenyl, H<sub>4</sub>); 7.07-7.12 (brt., J=3.9 Hz, 1H, NHCO); 7.47-7.50 (dd, J=1.4 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.52-7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.01 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 10.14 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 152.2; 140.7; 137.7; 133.3; 127.8; 127.3; 126.7; 123.4; 121.1; 120.2; 118.3; 111.3; 103.9; 102.9; 57.6; 55.4; 53.5; 50.0; 39.2; 27.0; 24.2,

**Beispiel 12:**

*N*-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid

35 Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 112 mg (60%)

Smp.: 188 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.64-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.46-2.51 (t, J=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.68 (m, 4H, pip); 3.12 (m, 4H, pip); 3.49-3.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.68-6.71 (brt, J=5.3 Hz, 1H, NHCO); 6.76-6.77 (d, J=1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 6.85-6.87 (d, J=7.8 Hz, 1H, Phenyl); 6.92-6.93 (d, J=3.9 Hz, 2H, Phenyl); 6.98-7.03 (m, 1H, Phenyl); 7.31-7.38 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>); 7.76-7.77 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 9.64 (s, 1H, NH).

### Beispiel 13:

*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 1.

Ausbeute: 112 mg (63% Ausbeute über 2 Reaktionschritte)

Smp.: 174°C. MS m/z 431 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 29409; 2909; 2803; 2753; 2216; 1645; 1548; 1498; 1321; 1237; 1148; 820; 754; 742. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.47-2.51 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.68-3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.09 (m, 4H, pip); 6.84-6.94 (m, 4H, Phenyl, H<sub>3</sub>); 6.99-7.02 (m, 1H, Phenyl); 7.13-7.16 (brt, J=5.5 Hz, 1H, NHCO); 7.31-7.34 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.67-7.69 (d, J=8.5 Hz, H<sub>4</sub>); 7.84 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 11.22 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.2; 152.2; 141.1; 135.2; 134.3; 130.5; 123.0; 122.9; 122.7; 120.9; 120.2; 118.1; 117.4; 111.2; 106.6; 102.2; 57.8; 55.3; 53.8; 53.4; 50.4; 39.8; 30.1; 27.3; 24.3.

C H N (%): C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·1.4 H<sub>2</sub>O;

Ber.: C 65,74; H 7,02; N 15,33; Gef.: C 65,98; H 7,30; N 14,87

### Beispiel 14:

*N-4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butyl-5-brom-2-indolylcarbamid*

0,24 mmol (58 mg) HATU, 0,24 mmol HOAt (33 mg) und 0,24 mmol (69 mg) der 5-Brom-2-indolcarbonsäure werden bei 0°C in 5 ml DMF gelöst und 0,48 mmol (0,094 ml) DIEA zugegeben. Anschließend wird 0,26 mmol (78 mg) 4-(4-(2,3-Dichlorphenyl)piperazin-1-yl)butylamin in DMF gelöst und bei 0°C zu der Reaktionslösung zugetropft. Nach 3 Stunden wird der Reaktionsansatz in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel abgedampft und durch Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub>; CHCl<sub>3</sub>:MM, 98:2) gereinigt.

Ausbeute: 94 mg (74%)

MS m/z 524 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3234; 2932, 2821; 1637; 1577; 1545; 1282; 1046; 733. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.57-1.73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.07 (m, 4H, pip); 3.51-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.64 (brt, J=5.3 Hz, 1H, NHCO); 6.77 (d, J=1.8 Hz, 1H, Phenyl, H<sub>4</sub>); 6.90 (dd, J=2.1 Hz, J=7.5 Hz, 1H, Phenyl); 7.10-7.17 (m, 2H, Phenyl); 7.31-7.38 (m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>3</sub>); 7.76-7.77 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 9.68 (s, 1H, NH).

#### Beispiel 15:

*N-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-6-cyan-2-indolylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 102 mg (59%)

Smp.: 174°C. MS m/z 470 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl) : 3215; 2926; 2821; 1634; 1570; 1506; 1239; 1034; 734. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.06 (m, 4H, pip); 3.58-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.85 (brt, J=5.5 Hz, 1H, NHCO) 6.88-6.91 (m, 2H, Phenyl, H<sub>3</sub>); 7.09-7.17 (m, 2H, Phenyl); 7.35 (dd, J=1.4 Hz, J=8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7.70 (d, J=8.5 Hz, H<sub>4</sub>); 7.84 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 10.65 (s, 1H, NH).

#### Beispiel 16

*N-4-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid*

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 125 mg (71%)

MS m/z 475 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl) : 3318, 2939, 2816, 1630, 1543; 1500, 1241, 1027, 748. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.57 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.77 (m, 4H, pip); 3.16 (m, 4H, pip); 3.39-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.17-4.21 (m, 3H, Ferr); 4.32-4.33 (m, 2H, Ferr); 4.68-4.69 (m, 2H, Ferr); 6.02 (brt, J=5.3 Hz, 1H, NH); 6.85-6.94 (m, 3H, Phenyl); 6.99-7.03 (m, 1H, Phenyl). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 170.3; 152.2; 140.9; 123.1; 120.9; 118.3; 111.2; 77.2; 76.3; 70.3; 69.7; 68.1; 57.9; 55.3; 53.4; 50.1; 39.2; 27.7; 23.8.

#### Beispiel 17

*N*-4-(4-(2,3-Dichlorophenyl)piperazin-1-yl)butyl-2-ferrocenylcarbamid

Synthese analog zu Beispiel 7.

Ausbeute: 85 mg (69%)

5 MS  $m/z$  514 ( $M^+$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.63-1.66 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ); 2.48 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $CH_2N$ ); 2.65 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.39-3.44 (m, 2H,  $CH_2NCO$ ); 4.17-4.21 (m, 3H, Ferr); 4.33-4.34 (m, 2H, Ferr); 4.64-4.65 (m, 2H, Ferr); 5.38 (brt,  $J=5.1$  Hz, 1H, NH); 6.92-6.98 (m, 1H, Phenyl); 7.11-7.17 (m, 2H, Phenyl).

10

15

**BIOLOGISCHE AKTIVITÄT:**

Die biologischen Aktivitäten der Verbindungen der Formel (I) wurden in  
20 Radioligandbindungsuntersuchungen ermittelt. Alle Radioligandexperimente wurden nach von  
uns beschriebenen Methoden durchgeführt (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-  
762). Für die Messung der Affinitäten zu den Rezeptoren der D2-Familie kamen  
Membranhomogenate von chinesischen Hamster-Ovarialzellen (CHO-Zellen) zum Einsatz, die  
jeweils den humanen D2long-, den humanen D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.*  
5 **1992**, *6*, 920-926), den humanen D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *225*, 331-  
337) oder den humanen D4.4-Rezeptorsubtyp (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1157-  
1165) stabil exprimierten. Prinzipiell erfolgten die Bindungsassays durch Inkubation der  
Rezeptorhomogenate mit dem Radioligand [ $^3H$ ]Spiperon und den jeweiligen Derivaten von (I)  
in verschiedenen Konzentrationen. Die Ermittlung der Affinitäten zum D1-Rezeptor erfolgte mit  
30 nativen Membranhomogenaten, gewonnen aus dem Striatum des Schweines, und dem D1-  
selektiven Radioliganden [ $^3H$ ]SCH 23390.

Zur Bestimmung der Bindungsstärken der Verbindungen von (I) zu den Serotonin-  
Rezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 wurden Cortex-Membranpräparationen des Schweines  
mit den Radioliganden [ $^3H$ ]8-OH-DPAT (für 5-HT1A) oder [ $^3H$ ]Ketanserin (5-HT2) und den  
35 Derivaten von (I) inkubiert. Hinweise auf eine gleichzeitige Bindung der Verbindungen an den

serotonergen 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor und an den adrenergen Rezeptorsubtyp  $\alpha_1$  bei der Markierung mit dem Radioliganden [<sup>3</sup>H]Ketanserin wurden in einem Parallelexperiment bei selektiver Blockade des  $\alpha_1$ -Rezeptors durch Prazosin bestätigt.

Die Ergebnisse der Rezeptorbindungsuntersuchungen an den Dopaminrezeptorsubtypen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

- 5 Alle im Bindungsassay untersuchten Verbindungen zeigten dabei gute bis sehr gute Affinitäten zu den Dopaminrezeptoren mit einer klaren Bindungspräferenz zu den Subtypen der D<sub>2</sub>-Familie. Unabhängig von der Partialstruktur ist dabei immer eine deutliche Selektivität zum D<sub>3</sub>-Rezeptor zu erkennen. Höchste D<sub>3</sub>-Affinität kann erreicht werden, wenn als Heteroarenkomponente Benzo[*b*]thiophen oder Indol eingesetzt wird. So weisen die
- 10 Verbindungen der **Beispiele 1, 2** sowie **10-13** hervorragende K<sub>i</sub>-Werte zwischen 0,23 und 0,57 nM auf.

- Das Substitutionsmuster der Arylpiperazinylkomponekte beeinflusst vor allem die Ausprägung der Selektivität der D<sub>3</sub>-Affinität gegenüber den anderen Rezeptorsubtypen. Die 2,3-dichlorphenylsubstituierten Verbindungen (**Beispiel 2, 6 und 10**) zeigen mit
- 15 Selektionskoeffizienten von über 1000 eine bisher noch nicht beschriebene D<sub>3</sub>-Selektivität bei gleichzeitiger subnanomolarer Affinität.

Interessanterweise sind die Ferrocenylderivate **16 und 17** durch eine hohe D<sub>4</sub>-Affinität charakterisiert, wobei **17** mit K<sub>i</sub>-Werten von 0,47 nM für den D<sub>3</sub>-Rezeptor und 0,63 nM für den D<sub>4</sub>-Rezeptor ein sehr aussergewöhnliches Rezeptorbindungsprofil aufweist.

20

Untersuchungen zur Bestimmung der intrinsischen Aktivität der Beispielverbindungen wurden in einem Mitogeneseassay in Anlehnung an die Literatur (Hübner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Löber, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, in press) durchgeführt.

- Dabei zeigte sich exemplarisch für die Verbindung **Beispiel 1** eine partialagonistische
- 5 Aktivität von 59 % der maximalen Rezeptorstimulation, die durch den vollen Agonisten Quinpirol als Referenzverbindung ausgelöst werden kann. Kurvenberechnung dieser Konzentrations-Wirkungs-Untersuchung ergab dabei einen EC<sub>50</sub>-Wert von 0,38 nM.

30

35



**Tabelle 1:** Bindungsdaten und Selektivitätsmuster der Verbindungen von Formel (I-III) für die Dopamin-Rezeptoren pD1, hD2long, hD2short, hD3 und hD4.4

Verbindung	Ki-Werte in [nM] <sup>a</sup>					D3-Selektivität		
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D2long/	D2short/	D4.4/D
						D3	D3	3
<b>Beispiel 1</b>	670	87	52	0,23	15	380	230	65
<b>Beispiel 2</b>	8800	3300	2600	0,5	340	6600	5200	680
<b>Beispiel 3</b>	1100	110	84	1,1	30	100	76	27
<b>Beispiel 4</b>	2900	320	80	1,2	93	270	67	78
<b>Beispiel 5</b>	590	96	61	0,69	17	140	88	25
<b>Beispiel 6</b>	21000	10000	4800	3,4	3100	2900	1400	910
<b>Beispiel 7</b>	1400	130	89	4,2	57	31	21	14
<b>Beispiel 8</b>	380	63	39	0,72	35	88	54	49
<b>Beispiel 9</b>	1400	91	48	0,55	150	170	87	270
<b>Beispiel 10</b>	11000	3100	1600	0,56	1700	5500	2900	3000
<b>Beispiel 11</b>	920	140	99	0,57	24	250	180	44
<b>Beispiel 12</b>	390	110	44	0,24	16	460	180	67
<b>Beispiel 13</b>	460	160	100	0,25	40	640	400	160
<b>Beispiel 14</b>	nb <sup>b</sup>	nb	nb	nb	nb	—	—	—
<b>Beispiel 15</b>	nb	nb	nb	nb	nb	—	—	—
<b>Beispiel 16</b>	1500	110	78	6,5	0,40	17	12	0,061
<b>Beispiel 17</b>	630	31	19	0,47	0,63	66	40	1,3

<sup>a</sup> Durchschnittswerte aus 2-9 Einzelexperimenten durchgeführt als Triplikate

<sup>b</sup> nb = Werte nicht bestimmt

Die Untersuchung der Affinitäten zu den Serotoninrezeptorsubtypen 5-HT1A und 5-HT2 sowie zum adrenergen Rezeptor  $\alpha_1$  sind in Tabelle 2 beschrieben.

Dabei ist unabhängig von den Partialstrukturen der Derivate eine bevorzugte Bindung an den 5-HT1A-Subtyp im Vergleich zu 5-HT2 zu erkennen. Die Verbindungen der **Beispiele 1, 3, 7, 8 und 16** sind mit gemessenen Ki-Werten von 8 bis 19 nM durch eine hohe Affinität zum  $\alpha_1$ -Rezeptor charakterisiert.

Struktur-Wirkungs-Überlegungen zeigen für die Bindung an diese Rezeptoren eine deutliche Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der Arylpiperazinylpartialstruktur. Wie bei den Dopaminrezeptoren geht bei den Derivaten mit 2,3-Dichlorphenylrest die Bindung zu den 5-HT- und zum  $\alpha_1$ -Rezeptor deutlich zurück, was zu einer Erweiterung des Selektivitätsspektrums gegenüber der D3-Rezeptoraffinität dieser Verbindungen führt.

**Tabelle 2:** Bindungsdaten der Substanzen von Formel (I-III) für die Serotonin-Rezeptoren p5-HT1A, p5-HT2 sowie für den adrenergen Rezeptorsubtyp  $\alpha 1$

Verbindungen	Ki-Werte in [nM] <sup>a</sup>		
	5-HT1A	5-HT2 <sup>b</sup>	$\alpha 1$ <sup>c</sup>
Beispiel 1	41	350	15
Beispiel 2	360	2000	>10000
Beispiel 3	17	660	14
Beispiel 4	480	11 000	>10000
Beispiel 5	68	140	>10000
Beispiel 6	nb <sup>d</sup>	540	>10000
Beispiel 7	37	390	8,2
Beispiel 8	69	420	15
Beispiel 9	130	730	>10000
Beispiel 10	610	1700	>10000
Beispiel 11	nb	nb	nb
Beispiel 12	nb	nb	nb
Beispiel 13	47	220	>10000
Beispiel 14	nb	nb	nb
Beispiel 15	nb	nb	nb
Beispiel 16	nb	500	19
Beispiel 17	nb	nb	nb

<sup>a</sup> Durchschnittswerte aus 2-6 Einzelexperimenten durchgeführt mit Triplikaten

<sup>b</sup> Ki-Wert bei gleichzeitiger Inkubation mit 10  $\mu$ M Prazosin

<sup>c</sup> Ki-Wert abgeleitet von der hochaffinen Bindungsstelle bei Markierung mit [<sup>3</sup>H]Ketanserin

<sup>d</sup> nb = Werte nicht bestimmt

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**